

TRANSPLANT MATERIAL COMPOSITION, ITS PRODUCTION AND USE AND TRANSPLANT OBTAINED FROM SAID COMPOSITION

Publication number: JP3170157 (A)

Publication date: 1991-07-23

Inventor(s): KAARE RAARUSON; HOOKAN HOOKANSON +

Applicant(s): BIOAPATEITA AB +

Classification:

- international: **A61L27/00; A61K9/127; A61L27/04; A61L27/10; A61L27/12; A61F2/00; A61K9/127; A61L27/00; A61F2/00; (IPC1-7): A61L27/00**

- European: **A61K9/127K; A61L27/04; A61L27/10; A61L27/10A; A61L27/12**

Application number: JP19900283261 19901019

Priority number(s): US19890424417 19891020

Also published as:

JP3100153 (B2)
EP0429419 (A2)
EP0429419 (A3)
EP0429419 (B1)
DE69025378 (T2)

more >>

Abstract of JP 3170157 (A)

PURPOSE: To resist dilution and resist any force of flowing-out of a material from an applied position by forming an L2 phase or a lamella crystal phase of a water-based liquid, a monoglyceride, and an arbitrary component triglyceride and presenting these phases in such a rate as being transformed into a cubic system crystal phase or a reversed hexagonal phase, when these phases are brought in contact with an aqueous liquid. **CONSTITUTION:** A graft material mainly contains a solid biocompatible bone tissue substitute dispersed in a bio-admissible mixture which is composed of a water-based liquid (a), a monoglyceride or vegetable and animal oil (b) containing a monoglyceride, and an arbitrarily triglyceride or vegetable and animal oil (c) containing a triglyceride.; The components (a), (b), and the arbitrary component (c) are present as a state of a L2 phase or a lamella crystal phase, when the L2 phase or the lamella phase is brought into contact with an aqueous liquid or held in its contact state, they are presented in such a rate as being transformed into a cubic system liquid phase or a reversed hexagonal system crystal phase.

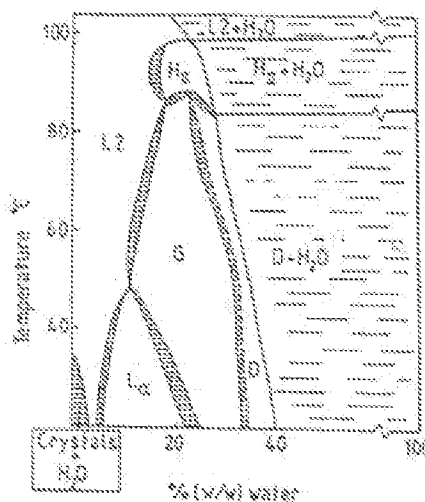


Fig. 1

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

⑫ 公開特許公報(A) 平3-170157

⑤Int.Cl.⁵

A 61 L 27/00

識別記号

F	6971-4C
K	6971-4C
L	6971-4C
J	6971-4C
H	6971-4C

庁内整理番号

⑬公開 平成3年(1991)7月23日

審査請求 未請求 請求項の数 20 (全10頁)

⑭発明の名称 移植材料組成物、その製造方法及びその使用、並びにこの組成物から得られる移植植物

⑯特 願 平2-283261

⑰出 願 平2(1990)10月19日

優先権主張 ⑱1989年10月20日⑲米国(US)⑳424417

㉑発 明 者	カーレ・ラルソン	スウェーデン国、エス-237 00・ビヤールド、ノラ・ピラベゲン・7・ペー
㉒発 明 者	ホーカン・ホーカンソン	スウェーデン国、エス-223 56・ルント、アストラカン
㉓出 願 人	ビオアパテイタ・アー・ペー	スウェーデン国、エス-213 75・マルメー、ヨーゲルシルガータン・15
㉔代 理 人	弁理士 川口 義雄	外4名

明 細 書

1. 発明の名称

移植材料組成物、その製造方法及びその使用、並びにこの組成物から得られる移植植物

2. 特許請求の範囲

(1) 水ベースの液体(a)とモノグリセリドまたはモノグリセリドを含有する植物性もしくは動物性の油(b)と任意にトリグリセリドまたはトリグリセリドを含有する植物性もしくは動物性の油(c)とから成る生体許容性混合物中に分散した固体状で好ましくは粒状の生体適合性骨組織代替材料を含み、前記成分(a)、(b)及び任意成分(c)がL2相またはラメラ液晶相を形成し、前記L2相またはラメラ相が水性液体と接触したときに立方晶系液晶相またはリバースド六方晶系液晶相に変態し得るような割合で前記諸成分が存在することを特徴とするヒトまたは動物の体内の骨組織修復用移植材料組成物。

(2) 成分(b)で定義されたモノグリセリドが不飽和脂肪酸のモノグリセリドであることを特徴とする請求項1に記載の組成物。

(3) 成分(c)で定義されたトリグリセリドが不飽和脂肪酸のトリグリセリドであることを特徴とする請求項1または2に記載の組成物。

(4) 前記不飽和脂肪酸がC₁₆-C₂₂不飽和脂肪酸であることを特徴とする請求項2または3に記載の組成物。

(5) 前記C₁₆-C₂₂脂肪酸がC₁₈脂肪酸であることを特徴とする請求項4に記載の組成物。

(6) モノグリセリドがモノオレイン、好ましくは1-モノオレインまたは1-モノオレインと2-モノオレインとの混合物であることを特徴とする請求項5に記載の組成物。

(7) トリグリセリドが大豆油であることを特徴とする請求項5に記載の組成物。

(8) モノグリセリド成分(b)対水ベースの液体

成分(a)の重量比が約97:3~85:15の範囲であることを特徴とする請求項1から7のいずれか一項に記載の組成物。

(9) 水ベースの液体成分(a)+モノグリセリド成分(b)+トリグリセリド成分(c)の総重量に基づく各成分(a)、(b)及び(c)の重量比は、(a)が約2~15%、好ましくは3~5%、(b)が約80~98%、好ましくは85~98%、(c)が約0~12%、好ましくは2~12%であることを特徴とする請求項1から7のいずれか一項に記載の組成物。

(10) 前記骨組織代替材料が、カルシウムヒドロキシアパタイト、アルミナ、リン酸トリカルシウム及びアルミン酸カルシウムのごとき無機物またはセラミックス並びにチタンのごとき金属から成るグループから選択されることを特徴とする請求項1から9のいずれか一項に記載の組成物。

(11) 前記骨組織代替材料がカルシウムヒドロキシアパタイト、アルミナ、リン酸トリカルシウム

請求項14に記載の方法。

(16) ヒトまたは動物の体内の骨の欠損骨組織を修復するために、欠損骨組織の修復を要する骨または骨腔の表面に請求項1から13のいずれかに記載の移植材料組成物を適用し、前記組成物が立方晶系液晶相またはリバースド六方晶系液晶相に変態して前記骨腔内に十分に閉じ込められた塑性マスを形成し得るように組成物を十分な量の水性液体と接触させるか及び/または該接触を維持させることを特徴とする欠損骨組織の修復方法。

(17) 前記移植材料組成物を注射器によって適用部位に与えることを特徴とする請求項16に記載の方法。

(18) 請求項1から13のいずれかに記載の移植材料組成物と水性液体とを接触させることによって製造され、立方晶系液晶相またはリバースド六方晶系液晶相の状態を有することを特徴とする修復骨組織移植物。

及びアルミン酸カルシウムから成るグループから選択されることを特徴とする請求項10に記載の組成物。

(12) 前記骨組織代替材料がカルシウムヒドロキシアパタイトから成ることを特徴とする請求項11に記載の組成物。

(13) 成分(a)+(b)+任意成分(c)に対する骨組織代替材料の容量比が1:1~5:1の範囲であることを特徴とする請求項1から12のいずれか一項に記載の組成物。

(14) 成分(a)、(b)及び任意成分(c)から成るL2相またはラメラ液晶相を形成させ、該液晶相に前記骨組織代替材料を分散させることを特徴とする請求項1から13のいずれか一項に記載の組成物の製造方法。

(15) 前記L2相またはラメラ液晶相を形成させるべく成分(a)を添加する前に成分(b)及び/または(c)を必要に応じて溶融させることを特徴とする

(19) ヒトまたは動物の体内の骨組織を修復するための移植材料組成物として使用される請求項1から13のいずれか一項に記載の組成物。

(20) ヒトまたは動物の体内の骨組織を修復するための移植物を製造するための請求項1から13のいずれかに記載の組成物の使用。

3. 発明の詳細な説明

発明の分野

本発明は、ヒトまたは動物の骨組織修復用の移植材料の分野に係る。より詳細には本発明は、容易に且つ均等に適用できる新規な移植材料組成物、かかる組成物の製造方法、かかる組成物の使用、及びかかる組成物から得られる移植物に係る。

発明の背景

病気またはその他の理由で損傷または変質した骨部分の代替物としてヒトまた動物の体内に種々の材料を移植する治療方法は確実に増加している。この分野でも、免疫疾患を発症させる危険を回避

するために種々の合成材料が使用されてきた。使用されている適当な材料の例としては、チタンのごとき金属、高純度アルミナ、リン酸トリカルシウム及びアルミン酸カルシウムのごとき無機物及びセラミックスがある。免疫疾患の危険がないときは、天然骨片を使用してもよい。しかしながら特に好ましい材料は、例えばカルシウムヒドロキシアパタイトのごとく、生体によって形成される材料と同様の化学組成及び結晶構造を有する材料である。特に、多結晶質無機カルシウムヒドロキシアパタイト、就中、式 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ で表わされる非吸収性のカルシウムヒドロキシアパタイトは、骨組織の修復に使用される合成材料の代表であり、この物質はまた、骨組織の有機マトリクスを受容する体内の骨の主成分の1つである。この物質は、骨組織に対する「クライム構造(crimp structure)」として機能し、修復を要する骨の破壊領域で結合組織が成長することを阻止する。

クの部分と周囲の無傷骨組織との間に存在する間隙または空隙を充填するためにブロックと併用される。

多くの場合、骨の所望部位にいつそう適用し易いマス(mass)を形成させるため及び前記顆粒または粒子を骨に適用する際の表面張力現象を阻止するために、上記顆粒または粒子を生理的食塩水と混合する。しかしながら、この材料またはこの技術の重大な欠点は、このようなマスを予定の骨腔の内部に適切に閉じ込めることが容易でないことである。更に、マスを骨に適用したときに、体内の近接出血場所からくる血液またはその他の分泌体液によって粒状マスが希釈され、材料が適用部位から流失することもある。

本発明の主目的は上述の欠点を是正し、所望の作用部位、即ち、骨組織修復が必要な部位に容易に且つ均等に適用できる移植材料を提供することである。より詳細には、本発明の新規な移植材料

前出の式を有するカルシウムヒドロキシアパタイトはAsahi Optical Co., Ltd., Tokyo, Japanによって製造されており、商標APACERAMで販売されている。この商標はいくつかまたは全部の指定国で登録されている。材料は歯根、中耳骨及び脳外科用エレメントのごときプレフォームパーツとして、また、裁断、切削及び穿孔などによって加工できる種々の形状及び多孔度のブロック状原材料として、また、顆粒、即ち粒径0.1mm〜数mmをもつ規則形または不規則形の粒子の形態の粒状材料として入手可能である。ブロックは、好ましくは適宜付形されてから大きい移植組織に使用され、顆粒は骨腔に充填するため、及び、前記ブロックと組み合わせて使用される。カルシウムヒドロキシアパタイトは多くのセラミックスと同様に硬くて脆い材料なので、実際の体内移植に必要な正確な形状を裁断またはその他の加工によって与えることが難しく、従って、前記顆粒は、付形ブロッ

は、希釈に抵抗し且つ材料を適用場所から流失させるいかなる力にも抵抗し得る。

本発明の上記の利点並びに本発明のその他の目的及びそれに伴う追加の利点を以下により詳細に説明する。

発明の概要

本発明の主目的は、水ベースの液体(a)とモノグリセリドまたはモノグリセリドを含有する植物性もしくは動物性の油(b)と任意にトリグリセリドまたはトリグリセリドを含有する植物性もしくは動物性の油(c)とから成る生体許容性混合物中に分散した固体状の生体適合性骨組織代替材料を主として含み、前記成分(a)、(b)及び任意成分(c)がL2相またはラメラ液晶相の形態で存在し、前記L2相またはラメラ相が水性液体と接触するかまたは接触を維持するときに立方晶系液晶相またはリバースド六方晶系液晶相に変態し得るような割合で前記諸成分が存在することを特徴とするヒトま

たは動物の体内の骨組織修復用移植材料組成物を提供することである。

本発明によって使用される生体適合性骨組織代替材料は、発明の背景の項で上述したようなこの技術分野で従来使用されていた骨組織代替材料と概して同じである。従って、前記材料は一般に、任意の粒状形態、例えば顆粒形態の非有機性材料である。更に、この材料は用語の一般的な意味で生体適合性である。

言い替えると、本発明を実施する際に、生体適合性骨組織代替材料の選択に関する公知の一般原則を使用でき、本発明の好ましい実施態様によれば、前記骨組織代替材料が鉱物、セラミックスまたは金属から成るグループから選択される。

鉱物またはセラミックスの好ましい具体例はカルシウムヒドロキシアパタイト、アルミナ、リン酸トリカルシウム及びアルミン酸カルシウムであり、主要な好ましい金属はチタンである。

ことである。ここで、L2相及びラメラ液晶相なる用語が当業者に公知であり従ってそれらに関する詳細な説明は不要であることを理解されたい。これらに関する情報は技術文献に記載されており、特にL2相の性質に関しては、PCT出願NO 88/00059及びその中の引用文献を参照するとよい。該PCT出願は全く異なる目的のL2相の使用を開示しているが、該文献中のL2相及びラメラ液晶相に関する原理及び情報は、本発明で用いられるこれらの相にも等しく通用する。例えば、前記PCT出願は、L2相またはラメラ液晶相の正確な組成が従来技術において知られており、例えば三元相状態図から知見されると記載しており、かかる相状態図の1つの例も示している。該相状態図によれば、L2相とは炭化水素分散媒中に水凝集体を含む単一液相である。

また、前記L2相またはラメラ液晶相を形成する混合物が、成分(a)及び(b)だけを含有する二元系

カルシウムヒドロキシアパタイトが特に好ましく、式 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ を有するその非吸収性型が特に好ましい。その主な理由は、この化合物または無機物が天然物質であり、骨組織の有機マトリクスを受容する体内の骨の主成分を成すからである。

骨組織代替材料を上述の諸成分(a)、(b)及び任意成分(c)が存在する混合物に分散させる。該混合物はL2相またはラメラ液晶相を形成する。ここで分散なる用語は広義に解釈されるべきであり、一般には、何らかの状態で前記L2相またはラメラ液晶相全体に拡散していることを意味する。言い替えると、骨組織代替材料が上述の2つの相のいずれかに分散しているかまたはスラリー化していると言ってもよい。

従って、本発明の主要な特徴は、成分(a)、(b)及び任意成分(c)が、L2相またはラメラ液晶相を形成するような量または割合及び条件で存在する

でもよく、または成分(c)も含有する三元系でもよいことも理解されよう。しかしながらいずれの場合にも当業者は、所望の相を生じさせる正確な組成を例えば上記のタイプの三元状態図を用いて容易に決定し得る。

しかしながら本発明の目的を達成するためには、諸成分(a)、(b)及び任意成分(c)の割合を、前記L2相またはラメラ液晶相を生じさせる条件だけを配慮して決定することはできない。本発明の別の重要な特徴によれば、組成物を水性液体に接触させるかまたは接触を維持させたときに、L2相またはラメラ液晶相が立方晶系液晶相またはリバースド六方晶系液晶相に変態し得るように、本発明組成物がL2相またはラメラ液晶相の特定領域またはドメインに存在するように諸成分の割合を選択する必要がある。これらの2つの相も当業者に公知であり、これに関しては従来技術からより多くの情報が得られる。前出のPCT出願No. W088/00059も

これに関する情報を与えているが、特に、立方晶系液晶相に関しては、欧州特許出願No. 126,751を参照するとよい。この欧州特許出願は前出のPCT出願と同じく、全く異なる目的の立方晶系液晶相の使用を開示しているが、この欧州特許出願は、立方晶系液晶相またはリバースド六方晶系液晶相の性質を詳述しており、この記載自体は本発明にも等しく通用する。

従って、立方晶系液晶相またはリバースド六方晶系液晶相を得るための正確な組成は、例えば三元相状態図から公知の方法で当業者によって容易に決定される。また、水またはその他の水性液体を添加するだけで対応する立方晶系液晶相またはリバースド六方晶系液晶相を得るためにL2相またはラメラ液晶相の出発組成がどこにあればよいかも、かかる相状態図から容易に読取られる。

公知の従来技術において開示または示唆されたことのない本発明の特定目的に利用される本発明

供給された体液またはその他の任意の液体に材料が接触したときに前記立方晶系液晶相または前記リバースド六方晶系液晶相が形成されるからである。この材料は立方晶系液晶相またはリバースド六方晶系液晶相を形成させるための前駆物質である。

言い替えると、上記のごとき相変換を完全に新しい方法で全く新しい目的に利用し、これによってこの技術分野で従来公知の欠点を是正するかまたは多少とも完全に解決する。

成分(a)、(b)及び任意成分(c)の混合物は勿論生体許容性でなければならない、即ち、生存細胞または生物と接触して何らかの有意な副作用を生じてはならない。これに加えて、組成物は身体と接触して使用される予定であるから、正常体温またはそれに近い温度における種々の相の粘度を配慮する必要がある。即ち、出発相及び変態相が適当な粘度をもつように、例えば予定の目的では約

の基本原理解は、出発L2相またはラメラ結晶質相が、一定温度で水ベース液体中で膨潤するだけで液体状態から高粘度ゲル様構造に状態変化する能力を有することである。骨組織代替材料を前記L2相またはラメラ液晶相を形成する混合物と混合することによって、骨組織代替材料が上記の2つの相のいずれかと共に比較的粘度の低い練り歯磨状マスまたはこれに類似のマス形成する。このマスを骨の表面または骨及びその内部もしくは外部に装着した移植体の表面に塗布することによって、骨腔または骨および装着移植体の夫々に容易に適用できる。このとき、適用部位の温度上昇によってマスの粘度は一時的に増加するが、マスは血液などの体液または軟組織の水分またはその他の水性液体と接触すると極めて短時間、一般には数秒以内に硬化し、十分に閉じ込められた成形可能な可塑性ボディを形成する。移植材料組成物のこの急激な粘度変化は、材料の適用部位に存在もしくは

40℃以下で液体になる粘度をもつように材料が選択される。より詳細には、3つの成分(a)、(b)及び(c)を以下のごとく選択する。

水ベースの液体(a)は水が大部分または主要部分を占める任意の液体を意味する。純水または等張塩溶液の使用が好ましいが、何らかの理由から必要が生じた場合にはその他の任意の体液またはその他の任意の水性液体も使用し得る。

1種類のモノグリセリドまたはモノグリセリド混合物の形状で利用できるモノグリセリド(b)は一般には、不飽和脂肪酸のモノグリセリドである。好ましくはこの不飽和脂肪酸がC₁₆-C₂₂不飽和脂肪酸である。特に好ましい例はC₁₈脂肪酸であり、特にモノオレインである。モノオレインはオレイン酸のグリセリドであり、好ましくは1-モノオレインの形態または1-モノオレインと2-モノオレインとの混合物の形態で利用される。この混合物はその平衡混合物であるのが好ましい。

しかしながら多くの場合には必ずしもモノグリセリド自体を使用しなくてもよい。その代わりに、所望のモノグリセリドを含有する植物性または動物性の油のごときモノグリセリド含有の任意の植物性または動物性の物質を使用でき、またはこれらの使用が好ましい。

成分(c)として任意に使用されるトリグリセリドは一般に、不飽和脂肪酸のトリグリセリドである。モノグリセリドの場合と同様に、このトリグリセリドは好ましくは C_{16} - C_{22} 不飽和脂肪酸、より好ましくは C_{18} 脂肪酸である。トリグリセリドもそれ自体を使用する必要はなく、所望のトリグリセリドを含有する植物性または動物性の油のような任意の天然物質を使用するほうがむしろ好ましい。かかる天然物質の好ましい例は大豆油である。更に、所望の場合、トリグリセリドの混合物を使用してもよい。

繊維代替材料の容量比は1:1~5:1の範囲であり、多くの用途には約1:1~3:1の範囲が特に好ましい。特にカルシウムヒドロキシアパタイトの場合の最適容量比は約3:1である。

本発明はまた、上記のごとき移植材料組成物の製造方法に係る。本発明方法は本質的に、成分(a)、(b)及び任意成分(c)のL2相またはラメラ液晶相を形成させ、次いでその内部に骨組織代替材料を分散させる工程から成る。

モノグリセリドまたはトリグリセリドが前記L2相またはラメラ液晶相の形成温度で液体状態でないとき、通常はこれらを、水ベース液体を添加する前に溶解させる。

L2相またはラメラ液晶相の形成条件に関しては従来技術を参照し、この相における骨組織代替材料の分散に関しては前出の特許を参照するとよい。これらの相に固体材料を分散させるために適当な任意の方法を使用し得る。

混合物中の成分(a)、(b)及び任意成分(c)の比は、各場合に依りて例えば三元相状態図から個々に決定される。主として粘度の見地から好ましい組成の具体例を以下に挙げる。

モノグリセリド(b)対水ベース液体(a)の好ましい重量比は概して約97:3~85:15の範囲であり、約97:3~95:5の範囲が特に好ましい。

特に総重量(a)+(b)+(c)に基づく好ましい重量比で三元系の各成分を使用したとき、組成物は、約2~15%の水ベース液体(a)と約80~98%のモノグリセリド(b)と約0~12%のトリグリセリド(c)とを含む。更に好ましい範囲は(a)が2~8%、特に3~5%、(b)が85~98%、特に80~90%である。任意成分(c)は2~12%の範囲で使用されるのが好ましい。上記の範囲内の特に好ましい重量比(a):(b):(c)は約5:85:10である。

一般に、骨組織代替材料は少量成分であるが、成分(a)+(b)+任意成分(c)の総量に対する骨組

移植材料組成物に関する上述の好ましい実施態様は本発明による前記組成物の製造方法にも同様に適用できる。

更に、本発明は、ヒトまたは動物の身体の骨の欠損骨組織の修復方法を提供する。本発明の方法は、上記のごとき移植材料組成物を欠損骨組織を修復すべき任意の骨または骨腔の表面に適用し、前記組成物を対応する立方晶系液晶相またはリバースド六方晶系液晶相に変態または変換させる量の水性液体に前記組成物を接触させるか及び/または該接触を維持させる段階を含む。

初期L2相またはラメラ液晶相は好ましくは、通常の一方向注射器が使用できる粘度を有するように選択される。低粘度移植材料を注射器に収容し、適用すべき骨の領域に該注射器からマスを注入する。

しかしながら、いかなる適用方法を用いるにかかわらず、適用された組成物は上記のごとき

水性液体と接触して相変化を生じ、立方晶系液晶相またはリバースド六方晶系液晶相になる。十分に閉じ込められた高粘度可塑性マスが適用部位に形成される。

上記のごとき相変換後に、材料の塑性加工によって適用部位の適用材料に最終形状を与え得る。周囲軟組織で被覆し縫合によって閉鎖することによって移植材料を固定し得る。

上述の方法は最終適用部位での移植物の整形方法としてより詳細に後述するが、体外の任意の適当な金型中で移植材料組成物を水ベース液体と接触させることによって移植物のアレフォームを成形し、次いで所望の骨腔内で最終成形して固定する方法も本発明の範囲内で可能である。

上記のごとき移植材料組成物の好ましい実施態様は上記の欠損骨組織の修復方法にも適用される。

本発明はまた、ヒトまたは動物の体内の骨組織修復に使用するための上記のごとき移植材料組成

物を全く生じさせることなく密封パッケージとして保存し得ることである。

本発明のその他の利点は本明細書の記載から理解されるであろうし、また当業者には自明であろう。

本発明の非限定実施例を示す以下の記載より本発明がより十分に理解されよう。

本発明で使用される理想的なモノグリセリドはオレイン酸である。その理由は特に、酸化し難いので有毒物質を形成する危険がないからである。第1図のモノオレイン-水混合物の相状態図を参照すると、モノオレイン-水混合物が液体である相及びモノオレイン-水混合物が高粘度のゲル状構造を有する相の存在に関する温度と水の量の関係が理解できる。水相が生理的濃度の塩類または血液もしくはリンパ系からのタンパク質を含有する場合にも状態図は変わらない。

従って、含水量約4% (w/w) の出発モノオレイン

物及びその好ましい具体例のすべてに係る。

更に本発明は、ヒトまたは動物の体内の骨組織修復に使用するための移植植物または調製物の製造における前記組成物の使用に係る。上記のごとき移植材料組成物の好ましい実施態様はすべて本発明のこの目的にも適用される。

最後に本発明はまた、修復された骨組織移植植物自体、即ち、上記のごとき移植材料組成物を水性液体と接触させて得られる移植物を提供する。かかる移植植物は立方晶系液晶相またはリバースド六方晶系液晶相の状態である。上述の好ましい実施態様はすべて本発明のこの目的にも適用される。

上述のごとき本発明の主な利点は、骨代替材料の処理が極めて容易になり、適用部位からの材料粒子の逸失が阻止されることである。材料粒子が逸失すると、これらの粒子は体内の別の場所で炎症または合併症を生じさせる。

本発明の別の利点は、組成物を滅菌し、特性変

化は温度20℃～40℃即ち体温(約36℃)以下の温度範囲で液相である。その水分子が逆ミセル構造(reversed micellar structure)を形成するのでこの相はL2で示される。水または任意のその他の水性液体例えば血液または軟組織の水分と接触して潤滑すると粘性相D(Dは相の水管構造であるダイヤモンド光沢を示す)が得られる。この相は立方晶系液晶相である。図示のその他の相として、L_α=ラメラ液晶相、H₂=リバースド六方晶系液晶相、G=同じく立方晶系液晶相の螺旋相がある。

軟組織及び骨組織中のD相モノオレインの移植材料はこれらの組織と完全に生体適合性であり、炎症性変化を全く生じないことが知見された。この理由は恐らく、モノオレインが体内に存在し正常脂質代謝中にエステラーゼ(リパーゼ)と交換されるからである。別の有利な要因は恐らく、立方晶構造が生物膜、例えば水媒体側の外面に極性基を有する二分子層の脂質構造に等しいからである。

う。

ほぼ室温で好ましい液相L2を得るためには、モノオレイン-水混合物の含水量が約3.5~4% (w/w) の範囲でなければならない。かかるL2液相は移植材料に理想的な調度条件を与えるので特に好ましいことが知見された。しかしながら、この特定用途では含水量がもっと高くてもよい。その場合にはラメラ液晶相が形成され、この相も本発明で利用できる程度の粘度を有する。

第2図は、カルシウムヒドロキシアパタイトのブロックから得られたプレート10を示す。このプレートは、頭蓋部分12の開口11に固定される。低粘度移植材料組成物を保存注射器から分配することによって、該移植材料組成物をプレート及び斜縁で示す頭蓋の周囲領域13に適用し、少なくとも領域13には組成物を塗抹する。

組成物は、頭蓋と接触すると温度上昇によって粘度低下を生じるが、血液などの任意の体液と接

等方性「油状」溶液、Cは立方晶系液晶相、Fはリバースド六方晶系液晶相を示す。言い替えると、本発明の出発移植材料組成物はL2相またはD相の内部に存在し、水または水性液体を添加するとC相またはF相に入る組成物(すなわち相変換)が与えられる。

実施例

本発明を以下の非限定実施例でより詳細に説明する。

実施例 1

モノオレインをその融点(36℃)をやや上回る40℃未満の温度に加熱する。モノオレインが完全に溶解すると、同じ温度(40℃よりやや低温)の生理的食塩水を添加してモノオレイン/水の重量比を96.2:3.8にする。

得られたL2相を室温まで放冷し、次にカルシウムヒドロキシアパタイト、APACERAM(登録商標)の顆粒を攪拌しながら添加する。この添加はカルシ

触すると数秒で粘度向上し十分に閉じ込められた高粘度マスを形成する。このマスは材料に所望の形状を与えるために適用部位でまだ塑性加工可能であり、プレートと頭蓋の周囲骨との間に滑らかで密な移行部を与える。従って、硬くて脆いカルシウムヒドロキシアパタイトのブロックを開口の正確な形状に合わせて正確に加工し難いことに起因するプレート10と開口縁11との間の不整が移植材料の適用によって解消する。

周囲軟組織によって頭蓋及び移植領域を被覆し次いで縫合によって閉鎖することによって、適用された移植材料を予定の場所に固定する。

第3図は本発明の有用な組成物の1つの例、即ちヒマワリ油モノグリセリド/大豆油トリグリセリド/水系の40℃及び90℃における相状態図を示す。

40℃の場合だけ2相領域及び3相三角領域がマークされている。図中の夫々の記号のうち、L2は

ウムヒドロキシアパタイト対L2溶液の容量比3:1まで行なう。

上記で得られた移植材料組成物は練り歯磨状調度を有し、密閉パッケージ、例えば一方向注射器に入れて温度約0℃~40℃の範囲で特性変化を全く生じることなく保存できる。組成物を使用する際は、組成物に20℃~35℃の範囲の温度を与える。ここで温度上昇は粘度低下を意味することを理解されたい。

骨腔に適用されると組成物は体液及び/または血液をその組織内部に吸収し、L2相が立方晶系液晶相に変換され最終的に後者が飽和することによって粘度が劇的に上昇する。得られた混合物は剛性であるがまだ成形可能である。

実施例 2

実施例1と同様にモノオレインをその融点(36℃)よりやや高温に加熱する。溶解したモノオレインに大豆油を添加し、次いで生理的食塩水溶液

を添加する。モノオレイン/大豆油/水の重量比は85:10:5である。

得られたL2相を室温まで冷却し、カルシウムヒドロキシアパタイト(APACERAM(登録商標))の顆粒を実施例1と同様にカルシウムヒドロキシアパタイト/L2溶液の容量比3:1まで添加する。このようにして得られた組成物は実施例1で得られた組成物よりも低い粘度を有しており、大豆油の添加量を増加するとその粘度はいっそう低下する。

ヒトまたは動物の体内の骨に適用するとこの組成物は実施例1に記載の組成物と同様の挙動を示す。即ち、立方晶系相に相変換する。

実施例3

実施例1及び2と同様にモノオレインをその融点(36℃)をやや上回る温度に加熱する。生理的食塩水をモノオレイン/水の重量比86:14で添加する。

このようにして得られたL2相を室温まで冷却し実施例1及び2と同じカルシウムヒドロキシアパ

タイトの顆粒にカルシウムヒドロキシアパタイト:L2相の容量比2:1まで添加する。得られた組成物の粘度は実施例1の組成物よりも低いが実施例2の組成物よりも高い。

骨腔に適用された組成物は体液及び/または血液を吸収し、立方晶系相が飽和するとその最終含水量は総重量の約39%まで増加する。相変換中に粘度が劇的に向上して剛性であるがまだ成形可能な混合物になる。上記の相変換に要する時間は混合物の体積(body volume)に依存するが一般には体積1cm³あたり10~60秒のオーダーである。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、モノオレイン-水混合物の相状態図、第2図は移植物が導入された頭蓋部分の概略平面図、第3図はひまわり油モノグリセリド/大豆油/水系の40℃及び90℃における概略相状態図である。

図面の浄書(内容に変更なし)

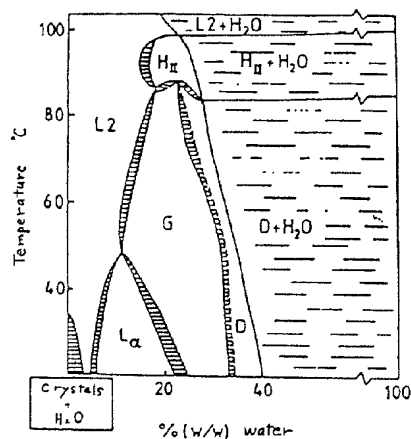


FIG.1

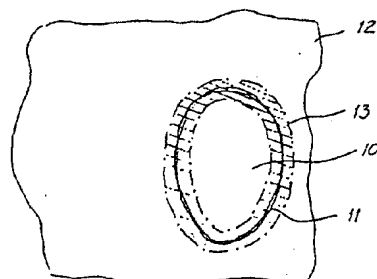


FIG.2

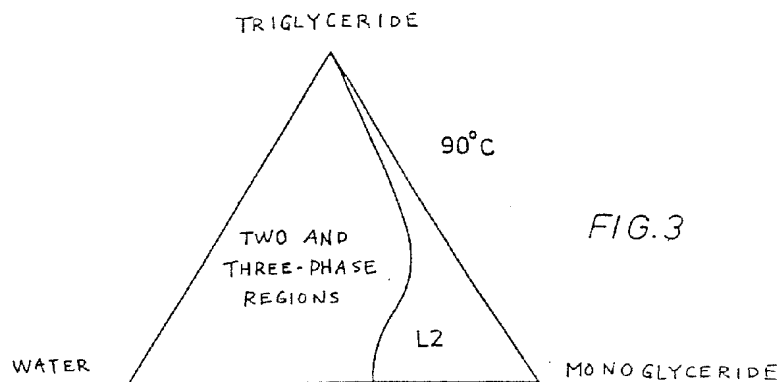
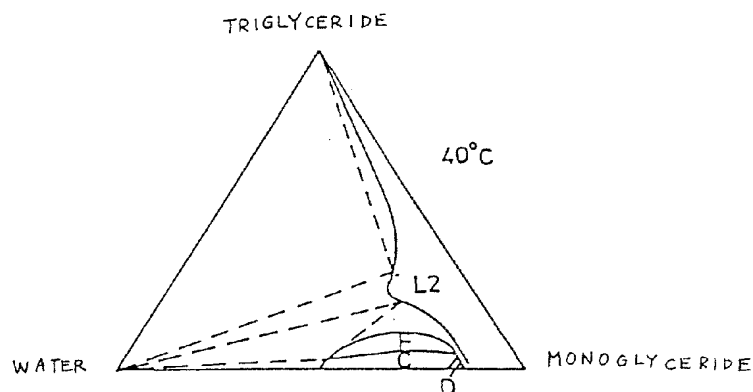


FIG.3



手続補正書

平成2年12月7日

特許庁長官 植松 敏 殿

1. 事件の表示 平成2年特許願第283261号
2. 発明の名称 移植材料組成物、その製造方法及びその使用、並びにこの組成物から得られる移植体
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人

名 称 ビオアパテイタ・アー・ベー
4. 代 理 人 東京都新宿区新宿1丁目1番14号 山田ビル
(郵便番号 160) 電話 (03) 354-8623
(5200) 弁理士 川 口 義 雄
(ほか4名)
5. 補正命令の日付 自 発
6. 補正により増加する請求項の数 なし
7. 補正の対象 図 面
8. 補正の内容
(1) 正式図面を別紙のとおり補充する。(内容に変更なし)

